

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau International

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 5 : A61K 7/00, 9/16, A01N 25/26 B01J 2/06		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 93/12761 (43) Date de publication internationale: 8 juillet 1993 (08.07.93)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR92/01238 (22) Date de dépôt international: 24 décembre 1992 (24.12.92)		(74) Mandataires: PORTAL, Gérard etc. ; Cabinet Beau de Loménie, 55, rue d'Amsterdam, F-75008 Paris (FR).	
(30) Données relatives à la priorité: 91/16265 27 décembre 1991 (27.12.91) FR		(81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): LVMH RECHERCHE [FR/FR]; 48-50, rue de Seine, B.P. 79, F-92703 Colombes Cédex (FR).		Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>	
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): MEYBECK, Alain [FR/FR]; Les Poissons, 20 ter, rue de Bezons, F-92400 Courbevoie (FR). BONTE, Frédéric [FR/FR]; 5, place Charras, F-92400 Courbevoie (FR).			
<p>(54) Title: SOLID COMPLEX PARTICLES COMPRISING A BIOLOGICALLY ACTIVE SOLID SUBSTANCE, MODE OF PREPARATION AND COMPOSITIONS FOR TOPICAL USE CONTAINING THEM AND INTENDED TO TREAT BIOLOGICAL SURFACES</p> <p>(54) Titre: PARTICULES SOLIDES COMPLEXES COMPRENANT UNE SUBSTANCE SOLIDE BIOLOGIQUEMENT ACTIVE, LEUR MODE DE PREPARATION ET COMPOSITIONS A USAGE TOPIQUE LES RENFERMANT DESTINEES AU TRAITEMENT DE SURFACES BIOLOGIQUES</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The present invention relates to solid complex particles each comprised of at least two solid substances, at least one of them being biologically active. The biologically active solid substance is comprised of at least one biologically active product and is evenly distributed at the surface of a grain consisting of the other solid core-forming substance, so-called support substance, said grain having a size comprised between 0.05 and 100 µm (microns) and the weight ratio between said active substance and said core-forming substance being comprised between 10⁻⁴ and 1.5 approximately. The invention also relates to a method for the preparation of said particles, a process for the treatment of a biological surface in order to accelerate the biodisponibility of a biologically active substance. It also relates to compositions for topical application containing the particles of the invention.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>La présente invention concerne des particules solides complexes composées chacune d'au moins deux substances solides dont l'une au moins est biologiquement active. La substance solide biologiquement active est composée d'au moins un produit biologiquement actif et est régulièrement répartie à la surface d'un grain constitué de l'autre substance solide formant cœur, dite substance support, ledit grain ayant une dimension comprise entre 0,05 et 100 µm (microns) et le rapport pondéral entre ladite substance active et ladite substance formant cœur est compris entre environ 10⁻⁴ et 1,5. L'invention concerne également un procédé de préparation de ces particules, un procédé de traitement d'une surface biologique pour accélérer la biodisponibilité d'une substance biologiquement active. Elle concerne également des compositions à usage topique contenant les particules de l'invention.</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	GN	Guinée	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	PL	Pologne
BJ	Bénin	IE	Irlande	PT	Portugal
BR	Brésil	IT	Italie	RO	Roumanie
CA	Canada	JP	Japon	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SK	République slovaque
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Allemagne	MD	Madagascar	UA	Ukraine
DK	Danemark	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
ES	Espagne	MN	Mongolie	VN	Viet Nam
FI	Finlande				

WO 93/12761

PCT/FR92/01238

1

Particules solides complexes comprenant une substance solide biologiquement active, leur mode de préparation et compositions à usage topique les renfermant destinées au traitement de surfaces biologiques.

05

La présente invention concerne des nouvelles particules complexes comprenant une substance solide biologiquement active, leur mode de préparation et les compositions à usage topique les renfermant destinées au traitement de surfaces biologiques.

10

On désignera par surfaces biologiques des surfaces vivantes, en particulier la peau, les phanères ou les parties aériennes des végétaux.

15

Par matière biologiquement active, on entendra toute matière susceptible d'avoir un effet cosmétique, dermatologique ou pharmaceutique dans une composition destinée au traitement de la peau ou des phanères, ou un effet phytosanitaire dans une composition destinée au traitement des parties aériennes des végétaux.

20

Certains produits actifs utilisables dans le domaine de la cosmétologie ou en thérapeutique ou dans le traitement phytosanitaire des plantes se trouvent à l'état solide. Lorsqu'on cherche à introduire ces produits à l'état solide dans des formulations destinées à être appliquées sur une surface vivante, et dont on attend une action rapide, on rencontre un double problème technologique :

25

1. il faut assurer la répartition la plus homogène possible du produit au sein du mélange constituant la formule,

30

2. il faut que le produit actif puisse être libéré suffisamment rapidement pour obtenir l'effet désiré des produits cosmétiques ou dermatologiques sur la peau ou les phanères ou des produits phytosanitaires sur les parties aériennes des végétaux.

35

Quand on utilise un produit actif solide, il n'est en général pas possible de le diviser assez finement pour qu'il se libère rapidement, et de plus il est en général difficile de répartir des solides en poudre de façon uniforme sur une surface comme celle de la peau.

FEUILLE DE REMPLACEMENT

WO 93/12761

PCT/FR92/01238

2

On connaît divers procédés de fabrication de particules solides contenant un produit actif solide.

En général, il s'agit d'obtenir que le produit actif se libère plus lentement que s'il s'agissait du produit pur.

05 Ainsi, le brevet français FR-87 02 695 décrit des agglomérats de 0,2 à 2 mm comportant en particulier des particules de principes actifs, conçues de manière que la libération des principes actifs soit prolongée lors de leur application sur la peau.

10 On a également décrit des enrobages de produits pharmaceutiques destinés à ralentir leur absorption par l'organisme, par exemple dans l'article de H. TAKEUCHI et al., publié dans DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY 15 (12) 1999-2016 (1989).

15 De telles particules ne conviennent pas lorsqu'il s'agit d'obtenir une accélération de la libération des principes actifs sur la peau ou sur les phanères (cheveux, cils et ongles notamment). C'est le cas en particulier pour un produit cosmétique qui ne reste sur la peau que peu de temps, par exemple entre le nettoyage de celle-ci le matin et le démaquillage du soir. C'est le cas également lorsque les principes actifs sont peu solubles dans 20 le sébum ou dans l'humidité cutanée.

25 La demanderesse a maintenant trouvé de nouveaux produits permettant de résoudre simultanément tous ces problèmes non résolus par l'art antérieur en proposant des produits nouveaux contenant une substance active solide dont la libération sur une surface vivante telle que celle de la peau ou des phanères ou encore sur les parties aériennes des végétaux s'effectue à une vitesse accrue.

30 De plus, cette libération est généralement reproductible d'une application à l'autre, ce qui est avantageux pour obtenir une activité satisfaisante.

35 La présente invention concerne donc à titre de produits industriels nouveaux des particules complexes incluant une matière active solide. Elle concerne également leur procédé d'élaboration et leur utilisation notamment dans le domaine de la cosmétologie, de la dermatologie et du traitement des plantes, en particulier dans des compositions où la biodisponibilité de la matière active par rapport à une surface vivante se trouve accrue.

FEUILLE DE REMPLACEMENT

WO 93/12761

PCT/FR92/01238

3

Selon une des caractéristiques essentielles, l'objet de la présente invention est de fournir des particules solides complexes composées chacune d'au moins deux substances solides dont l'une au moins est biologiquement active, caractérisées en ce que 05 ladite substance solide biologiquement active est composée d'au moins un produit biologiquement actif, et est régulièrement répartie à la surface d'un grain constitué de l'autre substance solide formant cœur, dite substance support, ledit grain ayant une dimension comprise entre 0,05 et 100 μm (microns), et en ce que le 10 rapport pondéral entre ladite substance active et ladite substance formant cœur est compris entre environ 10^{-4} et 1,5, ce qui équivaut à une répartition pondérale entre lesdites substances d'environ 0,01 pour 99,99 à 60 pour 40.

Selon une caractéristique avantageuse, la dimension moyenne du cœur des particules complexes selon l'invention est comprise entre 0,3 et 30 μm (microns).

Suivant une autre caractéristique avantageuse, le rapport pondéral précité est compris entre 10^{-4} et 0,35.

Ainsi, les particules selon l'invention comprennent un 20 cœur constitué d'une substance solide servant de support à une substance solide biologiquement active.

Dans la suite de la présente description ainsi que dans les revendications, l'expression "substance support" désignera la substance solide formant cœur précitée.

25 A titre d'exemples de substances support constituant le cœur des particules de l'invention, on citera :

- des polymères synthétiques solides à température ambiante tels que polyamides, polyéthylène, polystyrène, polyacrylates, polyméthacrylates,

30 - des minéraux tels que talc, mica, séricite, vermiculite,

- des pigments tels qu'oxyde de titane, oxydes de fer,

- des substances organiques peu solubles telles que lauryl-lysine,

35 - des cires minérales ou végétales à point de fusion de préférence supérieur à 100°C,

FEUILLE DE REMPLACEMENT

WO 93/12761

PCT/FR92/01238

4

- des polymères naturels tels que la cellulose,
- des particules naturelles telles que des parois de levures ou d'euglène.

De tels produits sont disponibles dans le commerce.

05 A titre de produits constituant la substance solide biologiquement active disposée régulièrement sur les grains de la substance support, on citera toute matière solide biologiquement active pouvant être utilisée dans des compositions dermatologiques ou cosmétologiques ou encore dans des compositions à usage phyto-sanitaire.

10 On citera plus particulièrement parmi ces produits actifs des produits tels que :

- des phosphates vitaminiques, en particulier des phosphates de vitamine E ou de vitamine C,

15 - des succinates de tocophérol, polyoxyéthylénés ou non, - l'acide glycyrrhizique, ses sels et ses esters solides,

- l'acide glycyrrhétinique, ses sels et ses esters solides,

20 - des extraits végétaux pulvérulents, notamment les extraits de *Scutellaria*, *Phellodendron*, *Glycyrrhiza*, *Morus alba*.

- l'acide kojique et ses dérivés solides,

25 - les ecdystéroïdes, en particulier la β -ecdysone et ses esters solides,

- l'éconazole,

- le Minoxidil[®],

30 - les bactéricides solides pour déodorants.

La couche de substance biologiquement active entourant le cœur de chaque particule selon l'invention peut également être constituée d'un mélange de produits biologiquement actifs.

35 Les grains de substance support sont de forme quelconque, en particulier ces grains peuvent être de forme sphérique ou cubique ou sous la forme d'un disque ou d'une plaquette ou encore sous une forme tout à fait irrégulière.

La dimension de ces grains est généralement comprise entre 0,05 et 100 μm , avantageusement entre 0,3 et 30 μm .

FEUILLE DE REMPLACEMENT

WO 93/12761

PCT/FR92/01238

5

La substance active précitée est répartie régulièrement à la surface des grains de la substance support en une couche relativement fine formant ainsi des particules complexes. Celles-ci peuvent ensemble former une poudre de façon que, dans ladite 05 poudre, le rapport pondéral de la substance active par rapport à la substance support soit compris entre environ 10^{-4} et 1,5.

Avantageusement, ce rapport est compris entre 10^{-4} et 0,35.

10 Selon une variante de l'invention, la particule complexe selon l'invention pourra comprendre en outre, avec la substance biologiquement active, un ou plusieurs additifs, notamment destinés à la conservation, à la coloration ou à la modification des propriétés de surface de ladite particule complexe.

15 L'invention concerne également un procédé pour obtenir les particules selon l'invention.

20 Le procédé selon l'invention permet en particulier de répartir de façon uniforme la substance active en couche très mince à la surface des particules de substance support qui elles-mêmes sont très fines, puisqu'elles ont un diamètre moyen de 0,05 à 100 μm , et de préférence de 0,3 à 30 μm .

Les particules selon l'invention sont avantageusement obtenues dans un procédé mettant en oeuvre une étape d'atomisation d'une suspension de la substance support dans une solution de la substance biologiquement active.

25 Pour obtenir les particules selon l'invention, on disperse les grains de la substance support dans un liquide contenant au moins une substance biologiquement active soit sous forme dissoute, soit sous forme d'une dispersion très fine, pour obtenir une suspension de la substance support dans ledit liquide, puis on réalise l'atomisation de ladite suspension pour obtenir une poudre de particules constituée de grains de substance support régulièrement recouverts par la substance biologiquement active.

30 On choisira comme liquide pour réaliser ladite suspension un produit non-solvant de la substance support.

WO 93/12761

PCT/FR92/01238

6

Comme solvant de la substance active, on choisira par exemple de l'eau ou un solvant organique ou un mélange de ces solvants.

05 Avantageusement, on choisira ce solvant de façon qu'il soit suffisamment volatil pour pouvoir être éliminé lors de l'étape ultérieure d'atomisation.

A titre d'exemples de solvants utilisables pour mettre en solution la substance active, on citera l'eau, le dichlorométhane, ou leurs mélanges avec l'alcool méthylique ou l'alcool éthylique.

10 Les conditions d'atomisation et éventuellement le choix de la nature de la substance destinée à former le support sont généralement dictés par les considérations suivantes : l'atomisation est réalisée à une température au moins égale au point d'ébullition du solvant et sensiblement inférieure à la température de 15 ramollissement du support.

20 Lors de l'étape d'atomisation, la suspension est pulvérisée en très fines gouttelettes dans un courant de gaz chaud, porté de préférence à une température supérieure à celle de l'ébullition du solvant de ladite suspension, de façon que le liquide s'évapore rapidement pour que le produit actif solide se dépose instantanément et régulièrement à la surface de la particule.

25 L'épaisseur désirée du dépôt de la substance active à la surface de la substance support pourra être obtenue, à taille de gouttelette constante, lors de l'atomisation, en jouant sur les deux paramètres suivants : concentration de la substance active, et concentration en particules support.

30 La suspension des particules support dans la solution de substance active comprendra avantageusement un produit améliorant le mouillage et/ou la dispersion desdites particules en suspension, ce qui favorisera un dépôt régulier et préférentiel de la substance active à la surface des particules de substance support.

35 A titre d'exemples de tels produits on citera, en particulier des tensioactifs acceptables pour l'application envisagée, par exemple un monolaurate de sorbitan polyoxyéthyléné, tel que le MONTANOX 20, ou des lipides amphiphiles, tels que des lécithines.

WO 93/12761

PCT/FR92/01238

7

Suivant une autre variante du procédé selon l'invention, les particules selon la présente invention peuvent être préparées par un procédé dérivé de celui décrit dans la demande de brevet français déposée le 4 août 1989 sous le n° 89.10565, et publiée 05 sous le numéro FR 2 650 514.

Plus précisément, selon cette variante, les particules selon l'invention peuvent être obtenues à partir d'une suspension, dans un liquide de dispersion, contenant deux populations de particules solides de tailles sensiblement homogènes comprenant respectivement au moins une population de substance support et au moins une population de substance solide biologiquement active, la taille moyenne des particules de substance active étant de préférence inférieure ou égale à environ 0,2 fois la taille moyenne des particules de substance support. Pour obtenir les particules selon la présente invention, la suspension précitée est pulvérisée dans une enceinte, telle que celle d'un appareil d'atomisation, dans des conditions de pression et de température qui permettent d'obtenir l'évaporation rapide du liquide de dispersion et la formation d'une poudre constituée de particules selon l'invention. 10 15

Selon une variante avantageuse de l'invention, on pourra introduire dans le produit destiné à être atomisé différents additifs tels que des colorants, des agents destinés à modifier les propriétés de surface de la particule complexe ou des agents de conservation. 20

Il est apparu, par ailleurs, que les particules complexes selon l'invention permettaient une libération plus rapide de la substance active au contact d'une surface vivante, telle que celle de la peau ou des phanères ou encore celle des parties aériennes des végétaux et qu'elles permettaient, en outre, une libération plus fiable de ladite substance active. 25 30

La présente invention concerne donc également un procédé permettant d'accélérer la biodisponibilité d'une substance biologiquement active contenue dans une composition destinée à être mise en contact avec une surface biologique, comprenant l'utilisation, 35 notamment par application sur ladite surface biologique, d'une com-

WO 93/12761

PCT/FR92/01238

position contenant des particules complexes telles que précédemment définies.

Ainsi, selon la présente invention, il est possible d'obtenir un effet cosmétique ou thérapeutique plus rapide au niveau des couches superficielles de la surface biologique. Le même effet d'accélération peut en outre être obtenu pour des compositions pharmaceutiques à usage transcutané. Le degré de pénétration de la substance biologiquement active peut être ajusté en jouant sur la nature des constituants utilisés dans ladite composition, ce qui est bien connu de l'homme de l'art.

Des tests réalisés en laboratoire dans une cellule de diffusion de FRANTZ munie d'une membrane poreuse en fluorure de polyvinylidène, reliée à un système de détection par spectrométrie UV/visible, ont permis de mettre en évidence la libération à vitesse accrue de la substance active par rapport à celle que l'on obtiendrait par simple mélange intime des deux types de poudre.

L'invention concerne également des compositions à usage cosmétique ou dermatologique ou utilisables dans le domaine phytosanitaire comprenant les particules complexes décrites précédemment ou obtenues par le procédé de préparation décrit plus haut.

Il s'agit généralement de compositions se présentant sous forme solide. Mais il peut s'agir également de compositions sous forme liquide dans la mesure où les particules complexes ne sont pas dissoutes par les autres constituants de la composition.

A titre d'exemples de compositions susceptibles de contenir les poudres complexes de l'invention, on citera en particulier tous les produits cosmétiques pour lesquels les conditions d'application sur la peau autorisent la présence de particules ayant les dimensions des particules complexes de l'invention et dans lesquels la présence de produits biologiquement actifs solides est souhaitable.

Il s'agit en particulier de produits se présentant sous forme pâteuse ou solide, par exemple sous forme de poudre, compactée ou non, sous forme de pâte ou sous forme de suspension.

A titre d'exemples de tels produits, on citera les masques, les fards à paupières, les fards à joues, les rouges à

WO 93/12761

PCT/FR92/01238

9

lèvres, les fards à cils, les fonds de teint, les poudres libres ou pressées.

05 Parmi les compositions dermatologiques, on citera les poudres antimycotiques, les poudres cicatrisantes, les talcs anti-inflammatoires, les bâtons pour lèvres gercées.

10 Parmi les compositions à usage phytosanitaire, on citera les produits de traitement des parties aériennes des plantes, en particulier des feuilles et des tiges, sous forme pulvérulente.

Exemples

10 Exemple 1

15 On utilise comme particules support des sphères de polyamide de type Nylon 12 SP 500 (Toray) ayant un diamètre moyen égal à environ $20 \mu\text{m}$, une masse volumique d'environ 1 g/cm^3 et une surface spécifique de $0,68 \text{ m}^2/\text{g}$, sur lesquelles on dépose un phosphate de vitamine C de la manière suivante :

20 on dissout 10 g de sel de magnésium du phosphate d'ascorbyle ($\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_9\text{P}_2$, $\frac{3}{2}$ Mg) (NIKKOL VC PMG^(B)) de masse volumique d'environ $0,5 \text{ g/cm}^3$ dans 200 ml d'eau chauffée à 35°C et agitée,

25 on ajoute 1 g de monolaurate de sorbitan polyoxyéthyléné (MONTANOX 20^(B)),

on ajoute 90 g de Nylon 12 SP 500,

on complète avec de l'eau jusqu'à un poids total de 500 g,

on agite le mélange pour disperser la poudre de billes de polyamide et obtenir une suspension homogène,

30 on pulvérise la suspension en l'injectant dans un atomiseur Drytech, fonctionnant avec de l'air chaud sous une pression de 7 bars avec un réglage de température de 150°C à l'entrée de l'appareil et 75°C à la sortie, ainsi qu'un débit d'injection de la suspension de 0,5 l/h environ.

35 On obtient ainsi une poudre blanche (P_1) constituée de particules qui se révèlent être homogènes en forme et en taille par examen au microscope électronique à balayage. Le phosphate de vitamine C s'est donc déposé de façon régulière en surface des sphères de Nylon dans une proportion en poids d'environ 10 g de produit biologiquement actif pour 90 g de support, réalisant ainsi des particules complexes selon l'invention. L'épaisseur de substance

FEUILLE DE REMPLACEMENT

WO 93/12761

PCT/FR92/01238

10

active répartie à la surface des sphères de Nylon, déterminée par le calcul, est d'environ 0,33 µm.

Exemple 2

05 On opère comme à l'exemple 1 pour fabriquer des particules complexes selon l'invention comprenant une proportion en poids d'environ 10 g de diglycyrrhizinate de potassium, de masse volumique d'environ 0,7 g/cm³, pour 90 g de sphères de Nylon 12 SP 500.

10

Exemple 3

On opère comme à l'exemple 1 pour fabriquer des particules complexes selon l'invention comprenant une proportion en poids d'environ 10 g de tococheryl-phosphate de sodium, de masse volumique d'environ 0,6 g/cm³, pour 90 g de sphères de Nylon 12 SP 500.

Exemple 4

20 On utilise comme support des particules de mica, de type mica Concorde grade 400, sous forme de plaquettes de taille moyenne de 30 µm et de surface spécifique de 9,7 m²/g, sur lesquelles on dépose de l'acide 18-β-glycyrrhétinique en présence de lécithine de soja.

On procède de la manière suivante :

25 on dissout 8 g de lécithine de soja dans 200 ml de dichlorométhane sous agitation,

on ajoute à cette solution 2 g d'acide 18-β-glycyrrhétinique sous agitation,

30 on rajoute à cette solution 90 g de plaquettes de mica, on complète avec du dichlorométhane jusqu'à un poids total de 500 g,

on agite le mélange pendant 1 h à 30°C pour faciliter la dispersion du mica et obtenir une suspension homogène,

35 on pulvérise cette suspension en l'injectant dans un atomiseur Drytech, fonctionnant avec de l'air chaud sous une pression de 7 bars, avec un réglage de température de 80°C à l'entrée de

WO 93/12761

PCT/FR92/01238

11

l'appareil et 45°C à la sortie, ainsi qu'un débit d'injection de la suspension de 5 l/h environ.

On obtient ainsi une poudre blanche dont les particules unitaires se révèlent être homogènes en forme et en taille par examen au microscope électronique à balayage. L'acide 18- β -glycyrrhétinique s'est donc déposé avec la lécithine de façon régulière en surface des plaquettes de mica dans une proportion en poids respectivement d'environ 2 et 8 g pour 90 g de support.

10 Exemple 5

On opère comme à l'exemple 4 pour fabriquer des particules selon l'invention comprenant une proportion en poids d'environ 2 g d'acide 18- β -glycyrrhétinique et 8 g de lécithine de soja pour 90 g de talc de type Micro talc IT extra, de surface spécifique d'environ 10 m²/g, et dont les particules ont une forme grossièrement parallélépipédique et une taille moyenne de 5 μ m (microns).

Exemple 6

20 On opère comme à l'exemple 1 pour fabriquer des particules complexes selon l'invention comprenant une proportion en poids d'environ 10 g d'extrait sec de Phellodendron pour 90 g de particules de polyamide de forme irrégulière de type Orgasol 2002 UD et de taille moyenne 20 μ m. On opère avec une température de sortie du gaz de 70°C.

Exemple 7

30 On utilise comme support des particules de polyamide (I) de type ORGASOL 2002D NAT COS[®], de taille moyenne d'environ 20 μ m. Sur ces particules, on dépose un mélange (II) 50:50 en poids d'acide 18- β -glycyrrhétinique (III) et de succinate de tocophérol polyoxyéthyléné (IV).

Pour cela, on opère de la manière suivante : 10 g de IV sont solubilisés dans 800 ml d'eau à 60°C sous agitation, au moyen par exemple d'un agitateur à hélice de type Rayneri. 35 10 g de III sous forme pulvérulente sont ajoutés à la même tempéra-

FEUILLE DE REMPLACEMENT

WO 93/12761

PCT/FR92/01238

12

ture, en maintenant l'agitation, jusqu'à obtention d'une suspension sensiblement homogène. En maintenant toujours les mêmes conditions, on disperse, par petites quantités, 80 g de particules I, et on poursuit l'agitation jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène.

05 On pulvérise alors cette suspension en l'injectant dans un atomiseur de type DRYTECH, fonctionnant avec de l'air chaud sous pression de 6 bars, avec un réglage de température de 221°C à l'entrée de l'appareil et 78°C à la sortie, ainsi qu'un débit d'injection de la suspension de 0,5 l/h environ.

10 On obtient ainsi une poudre fine (P_7) que l'on observe en microscopie électronique à balayage.

15 Cette observation montre une répartition très régulière des constituants III et IV à la surface des particules I, le constituant IV étant sous la forme d'un film mince, parsemé régulièrement par des cristaux du constituant III.

Par ailleurs, le dosage des constituants III et IV dans la poudre de particules complexes selon l'invention ainsi obtenue reflète exactement les proportions initiales avant atomisation.

20 Exemple 8

On opère comme à l'exemple 1 pour fabriquer des particules complexes selon l'invention comprenant une proportion en poids d'environ 25 g de sel de magnésium du phosphate d'ascorbyle et 75 g de polyamide de type Nylon 12.

25

Exemple 9

On opère comme à l'exemple 1 pour fabriquer des particules complexes selon l'invention comprenant une proportion en poids d'environ 5 g de β -ecdysone et 95 g de poudre de cellulose dont le diamètre des grains est compris entre 50 et 150 μm .

Exemple 10

On se propose de comparer dans cet exemple la vitesse de libération du sel de magnésium du phosphate d'ascorbyle à partir de la poudre (P_7) de l'exemple 1, avec la vitesse de libération du

FEUILLE DE REMPLACEMENT

WO 93/12761

PCT/FR92/01238

13

même produit actif contenu dans un mélange intime (M_1) obtenu par broyage avec une hélice rapide d'un mélange de 10 g de sel de magnésium du phosphate d'ascorbyle ($C_6H_6O_9P$, $\frac{3}{2}$ Mg), 1 g de MONTANOX 20 \textcircled{R} et 90 g de Nylon 12 SP 500, ces produits étant ainsi dans les mêmes proportions que dans la poudre de particules complexes (P_1) de l'exemple 1. On utilise pour cela un mélangeur de type O.M. DIZER \textcircled{R} (Nara Machinery Co.) comprenant sur le fond un rotor à hélice tournant à 1 800 tr/min et sur le côté une hélice tournant à 3 000 tr/min.

10 L'étude de la libération du principe biologiquement actif est faite dans une cellule de diffusion de FRANTZ munie d'une membrane en fluorure de polyvinylidène hydrophile-lipophile, de type DURAPORE \textcircled{R} HVLP 02500 disponible auprès de la Société MILLIPORE, de porosité égale à 0,45 μm . Le produit (ou le mélange comparatif) est 15 déposé sur la membrane.

20 Le compartiment inférieur de la cellule contient une "sous-phase" constituée par de l'eau déminéralisée à 37°C agitée par un barreau aimanté. Cette eau reçoit le produit qui diffuse à travers la membrane humide. A intervalles réguliers, on mesure sa densité optique au moyen d'un spectromètre U.V., pour une longueur d'onde de 243 nm. La densité optique est fonction de la concentration du produit actif dissous dans la sous-phase qui est, dans le cas présent, le sel de phosphate d'ascorbyle.

25 Cinq essais sont effectués dans les mêmes conditions, en appliquant sur la membrane de la cellule de FRANTZ exactement la même quantité, 20 mg, respectivement de la poudre P_1 et du mélange comparatif M_1 . La diffusion, du principe actif à travers la membrane est observée en fonction du temps par la mesure de la densité optique de la sous-phase.

30 Le tableau I ci-après donne la valeur moyenne des mesures de densité optique en fonction du temps à partir de l'application sur la membrane des produits, respectivement P_1 et M_1 .

35

FEUILLE DE REMplacement

WO 93/12761

PCT/FR92/01238

14

TABLEAU 1Densités optiques (diffusion du NIKKOL VCPMG[®])

	Temps (min)	7'30"	15'	30'	60'	90'
05	P_1	1,37 $\pm 0,23$	2,12 $\pm 0,08$	2,56 $\pm 0,09$	2,62 $\pm 0,16$	2,62 $\pm 0,16$
10	M_1		0,866 $\pm 0,35$	1,1 $\pm 0,71$	0,91 $\pm 0,37$	1,50 $\pm 0,67$

Les résultats ci-dessus sont également représentés sous forme de courbes à la figure 1 qui donne la densité optique (DO) en fonction du temps pour les produits P_1 et M_1 .

A partir du tableau I et de la figure 1, on constate que pour P_1 la diffusion du principe actif à travers la membrane est beaucoup plus rapide que pour M_1 . La quantité de principe actif ayant diffusé est également beaucoup plus importante dès les 30 premières minutes, et même après 90 min. Enfin, on observe que l'écart-type des valeurs moyennes est beaucoup plus important pour M_1 que pour P_1 . Cela signifie que, quels que soient les échantillons de produit utilisés, la diffusion du principe actif est beaucoup plus fiable dans le cas de P_1 que dans celui de M_1 .

Ces résultats obtenus avec la cellule de FRANTZ, qui permet de reproduire, dans des conditions semblables, la libération d'un principe actif appliqué sur la peau ou sur les muqueuses, montrent très clairement que les particules complexes selon l'invention permettent la libération d'un principe actif de manière beaucoup plus rapide, plus efficace (en quantité plus importante), et plus fiable.

Exemple 11

On opère comme à l'exemple 10, pour comparer le processus de diffusion du succinate de tocophérol polyoxyéthyléné à partir de

WO 93/12761

PCT/FR92/01238

15

la poudre de particules complexes P_7 de l'exemple 7 d'une part, et à partir du mélange M_7 de même composition, à savoir 80 g de particules de polyamide (ORGASOL 2002D[®]), 10 g d'acide 18- β -glycyrrhétinique et 10 g de succinate de tocophérol polyoxyéthyléné.

05 Ce mélange M_7 est réalisé de la façon suivante. Le succinate de tocophérol est fondu à 75°C, puis homogénéisé avec un peu d'eau avec les particules de polyamide et l'acide glycyrrhétinique. L'ensemble est mélangé à la spatule jusqu'à mouillage complet de la poudre. Cette poudre est alors séchée, puis broyée au mortier.

10 Six essais ont été effectués au moyen de la cellule de FRANTZ, pour la poudre P_7 d'une part et pour le mélange M_7 d'autre part.

15 On observe la diffusion du succinate de tocophérol polyoxyéthyléné à travers la membrane, dans une sous-phase constituée par de l'eau déminéralisée, en mesurant, comme à l'exemple 10, l'évolution de la densité optique de la sous-phase en fonction du temps, pour une longueur d'onde de 280 nm.

20 Le tableau II ci-après rassemble les valeurs moyennes sur ces essais des densités optiques mesurées pour P_7 et M_7 .

TABLEAU II

Densité optique (diffusion du succinate de tocophérol polyoxyéthyléné)

	Temps (min)	30'	60'	90'
25	P_7	0,038 ± 0,015	0,061 ± 0,024	0,082 ± 0,024
30	M_7	0,0080 ± 0,005	0,0095 ± 0,011	0,013 ± 0,017

35 Les résultats ci-dessus sont également représentés sous forme de courbes à la figure 2 qui donne la densité optique (DO) en fonction du temps pour les produits P_7 et M_7 .

FEUILLE DE REMPLACEMENT

WO 93/12761

PCT/FR92/01238

16

A partir du tableau II et de la figure 2, on constate des résultats analogues à ceux obtenus dans le cas de l'exemple 10 précédent. En particulier, on observe que, dans le cas de la poudre P₇, la diffusion du principe actif (succinate de tocophérol poly-oxyéthyléné) est beaucoup plus rapide, et en quantité beaucoup plus importante que dans le cas du mélange M₇.

Par ailleurs, en ce qui concerne l'autre principe actif, constitué par l'acide 18- β -glycyrrhétinique, qui se présente sous forme de petits cristaux répartis à la surface des particules de polyamide, des essais de diffusion ont également été réalisés dans des conditions similaires à celles exposées plus haut, si ce n'est que la sous-phase est constituée d'un mélange hydroalcoolique à 60 % en volume. La longueur d'onde utilisée pour mesurer la densité optique est ici de 252 nm. Les résultats de ces essais montrent en particulier que les écarts-type des valeurs moyennes de densité optique sont beaucoup plus faibles pour la poudre P₇ que pour le mélange M₇. Plus précisément, les écarts-type pour M₇ sont de 3 à 4 fois plus importants que pour P₇, ce qui montre, ici encore, que la diffusion du produit actif est beaucoup plus fiable pour les particules de l'invention que pour le simple mélange.

Exemple 12 :

Bâton traitant pour les lèvres :

Les quantités figurant ci-dessous sont indiquées en parties en poids.

* Phase B

	Ozokérite	5,51
	Syncrowax BB4	7,35
	Cire de carnauba	1,05
30	Cire de candellila	2,10
	Q 50158 A Wax	4,68
	BHA	0,02
	Nipasol M	0,05
	Crodamol ODL	6,00
35	Supermol S	4,00
	Artamol HD	14,64

WO 93/12761

PCT/FR92/01238

17

	Procas H ₃	10,00
	Huile de jojoba	4,00
* Phase A		
	Huile de ricin	30,00
05	Particules complexes selon l'exemple 3	10,00
* Phase C		
	Glycamil	0,10
	Parfum	0,50
10	On homogénéise la Phase A par passage dans un broyeur tricylindre.	
	On ajoute A dans B fondu à 85 ⁰ C.	
	On ajoute C dans B + A.	
15	On coule dans des moules préchauffés à 45 ⁰ C.	
	On passe 20 min à -5 ⁰ C.	
	On attend 15 min à température ordinaire avant le démou- lage.	
20	Exemple 13 :	
	Bâton traitant pour les lèvres :	
	On opère comme à l'exemple 12 pour réaliser la formule suivante dans laquelle les quantités de produits sont indiquées en parties en poids.	
25	* Phase B	
	Ozokérite E 622	5,78
	Synchrowax BB4	7,70
	Cire de carnauba	1,10
	Cire de candellila	2,20
30	Q 50158 A Wax	3,85
	Phytantriol	4,95
	Supermol S	4,40
	Solulan PB 2	1,80
	Huile de jojoba	3,15
35	Schercemol DID	5,77

FEUILLE DE REMPLACEMENT

WO 93/12761

PCT/FR92/01238

18

	Cosbiol	4,73
	Primol 352	3,90
* Phase A		
	Huile de ricin	40,00
05	Particules complexes de l'exemple 2	10,00
* Phase C		
	BHA	0,02
	Nipasol M	0,05
10	Parfum	<u>0,60</u> 100,00

Exemple 14 :Rouge à lèvres adoucissant :

On ooère comme à l'exemple 12 avec une Phase B et une
 15 Phase C comme à l'exemple 13 et une Phase A de la composition
 suivante en poids :

	Particules complexes de l'exemple 7	5,00
	Pigments colorés et couvrants	environ 10 suivant la teinte
20	Huile de ricin	qsp 50,00

Exemple 15 :Poudre pressée colorée pour paupières sensibles :

On réalise la formule suivante :

25	A.	
	Myristate de magnésium	4
	Séricite	22
	Silice	4
	Nitrure de bore	2
30	Nipagin M	0,2
	Particules complexes de l'exemple 7	10
	B.	
	Mélange de pigments et nacres colorées	15 environ selon la teinte

WO 93/12761

PCT/FR92/01238

19

C.

Liant 10

D.

Talc qsp 100

05 Formule du liant :

Glycéryl-stéarate 20

Alcool cétylique 10

Marcol 82 30

Miglyol 812 40

10 On mélange A, B et D dans un mélangeur à poudres. On introduit C très progressivement dans le mélange A + B + D.

On presse A + B + D + C en godets à l'aide d'une compresseuse à poudres.

15 Exemple 16 :Poudre pressée colorée pour réduire les réactions d'intolérance sur les paupières :

On opère comme à l'exemple 15 pour réaliser des godets de poudre pressée colorée comprenant 10 % de particules complexes selon l'exemple 3.

Exemple 17Poudre pressée colorée pour le visage permettant d'atténuer la pigmentation naturelle :

On opère comme à l'exemple 15 pour réaliser des godets de poudre pressée comprenant 10 % de particules complexes obtenues selon l'exemple 8.

Exemple 18Poudre dermatologique cicatrisante

On réalise la formule suivante contenant en parties en poids :

- particules complexes obtenues à l'exemple 9 20

- excipient pulvérulent à base de cellulose microcristalline qsp 100

35

FEUILLE DE REMPLACEMENT

WO 93/12761

PCT/FR92/01238

20

Le mélange est réalisé dans un mélangeur à poudres de type classique.

Exemple 19

05 Formule de mascara crème :

Les pourcentages ci-dessus sont indiqués en pourcentage en poids.

	Veegum	2
10	Carboxyméthylcellulose	0,1
	Polynaphtalène sulfonate de sodium	0,2
	Propylèneglycol	1,4
	Cire d'abeilles	6,5
	Huile minérale	3,5
15	Pigment noir	3,00
	Acide stéarique	1,00
	Cire de carnauba	5,00
	Particules complexes de l'exemple 7	1,00
	Conservateur	0,2
20	Eau	qsp 100

Exemple 20

Poudre pressée pour éclaircir le teint du visage

A) On prépare d'abord des particules solides complexes selon l'invention, conformément au procédé décrit à l'exemple 1, si ce n'est que l'on utilise comme substance active, non pas le sel de magnésium du phosphate d'ascorbyle seul, mais une association à poids égal de ce sel avec un extrait aqueux de mûrier (*Morus alba*) disponible dans le commerce, notamment chez JAN DEKKER-France.

25 10 g de cette association sont, comme indiqué dans l'exemple 1, dispersés dans 200 ml d'eau. Les autres constituants utilisés sont les mêmes que ceux indiqués dans cet exemple, avec les mêmes proportions.

30 B) Les particules solides complexes ainsi préparées sont ensuite 35 incorporées à raison de 4 % en poids dans une formule classique de poudre pressée de maquillage du visage. Grâce aux propriétés

WO 93/12761**PCT/FR92/01238**

21

dépigmentantes de l'association d'actifs précitée, on obtient ainsi une composition cosmétique traitante sous forme de poudre pressée, destinée à éclaircir le teint, tout en contribuant au maquillage du visage.

05

FEUILLE DE REMPLACEMENT

WO 93/12761

PCT/FR92/01238

22

REVENDICATIONS

1. Particules solides complexes composées chacune d'au moins deux substances solides dont l'une au moins est biologiquement active, caractérisées en ce que ladite substance solide biologiquement active est composée d'au moins un produit biologiquement actif et est régulièrement répartie à la surface d'un grain constitué de l'autre substance solide formant cœur, dite substance support, ledit grain ayant une dimension comprise entre 0,05 et 100 μm (microns) et en ce que le rapport pondéral entre ladite substance active et ladite substance formant cœur est compris entre environ 10⁻⁴ et 1,5.
2. Particules selon la revendication 1, caractérisées en ce que la dimension moyenne du grain de substance solide formant support est comprise entre 0,3 et 30 μm (microns).
3. Particules selon la revendication 1 ou 2, caractérisées en ce que le rapport pondéral entre la substance active et la substance support est compris entre 10⁻⁴ et 0,35.
4. Particules selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisées en ce que les grains précités formant cœur ont la forme de sphères, de disques, de cubes, de plaquettes ou de grains de formes irrégulières quelconques.
5. Particules selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisées en ce que la substance support est un solide appartenant au groupe des polymères synthétiques solides à la température ambiante, tels que polyamides, polyéthylène, polystyrène, polyacrylates, polyméthacrylates, des minéraux tels que talc, mica, séricite, vermiculite, des pigments tels qu'oxyde de titane, oxydes de fer, des substances organiques peu solubles dans l'eau, tels que lauryl-lysine, des cires minérales ou végétales, des polymères naturels tels que la cellulose, des particules naturelles, telles que des parois de levures ou d'euglène.
6. Particules selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisées en ce que le produit actif appartient au groupe formé des dérivés vitaminiques, par exemple phosphates de vitamine E ou de vitamine C, des succinates de tocophérol, polyoxyéthylénés ou non,

WO 93/12761

PCT/FR92/01238

23

de l'acide glycyrrhizique, de ses sels et esters solides, de l'acide glycyrrhétinique, de ses sels et esters solides, des extraits végétaux pulvérulents, en particulier des extraits de *Scutellaria*, *Phellodendron*, *Glycyrrhiza*, *Morus alba*, de l'acide kojique, desecdystéroïdes, de l'éconazole, du minoxidil et des bactéricides solides pour déodorants.

7. Particules selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisées en ce qu'elles comprennent en outre, avec la substance biologiquement active, un ou plusieurs additifs, notamment destinés à la conservation, à la coloration ou à la modification des propriétés de surface desdites particules complexes.

8. Procédé de préparation des particules selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que :

1) l'on réalise une suspension de particules de substances support dans un liquide contenant au moins une substance biologiquement active soit sous forme dissoute, soit sous forme d'une dispersion de particules de taille moyenne inférieure ou égale à environ 0,2 fois la taille moyenne des particules de la substance support, ledit liquide n'étant pas solvant de la substance support,

2) l'on pulvérise ladite suspension en l'injectant dans un atomiseur où l'atomisation est réalisée à une température au moins égale à la température d'ébullition du solvant et sensiblement inférieure à la température de ramollissement de ladite substance support.

9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que la suspension introduite dans l'atomiseur contient en outre un produit favorisant le mouillage et/ou la dispersion des particules en suspension.

10. Procédé selon la revendication 8 ou 9, caractérisé en ce que le produit destiné à être atomisé contient en outre différents additifs tels que des colorants, des agents destinés à modifier les propriétés de surface de la particule complexe ou des agents de conservation.

11. Procédé de traitement d'une surface biologique, telle que la peau, les phanères - en particulier, les cheveux, les cils, les

WO 93/12761

PCT/FR92/01238

24

ongles - ou les parties aériennes des végétaux - en particulier, les feuilles et les tiges -, au moyen d'une composition contenant une substance solide biologiquement active, caractérisé en ce qu'il consiste à utiliser, notamment par application sur ladite surface, une composition contenant des particules selon l'une des revendications 1 à 7 ou obtenues selon le procédé des revendications 8 à 10, en vue d'accélérer la biodisponibilité de ladite substance active.

05 12. Poudre constituée de particules selon l'une des revendications 1 à 7 ou obtenues par un procédé selon l'une des revendications 8 à 10.

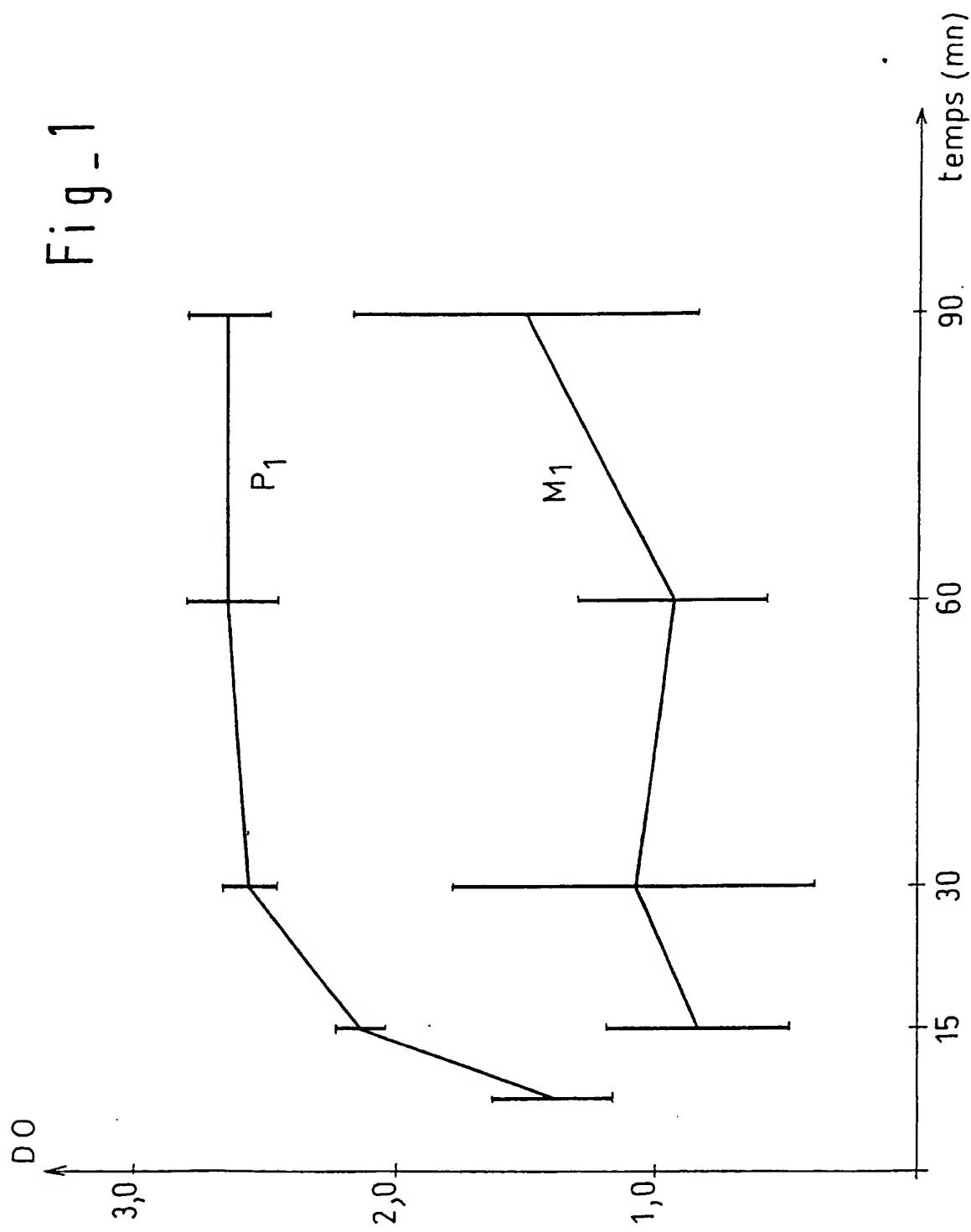
10 13. Composition à usage topique destinée au traitement d'une surface biologique telle que la peau, les phanères - en particulier, les cheveux, les cils, les ongles - ou les parties aériennes des végétaux - en particulier, les feuilles et les tiges -, caractérisée en ce qu'elle contient des particules selon l'une des revendications 1 à 7 ou obtenues par un procédé selon 15 l'une des revendications 8 à 10.

WO 93/12761

PCT/FR92/01238

1 / 2

Fig - 1



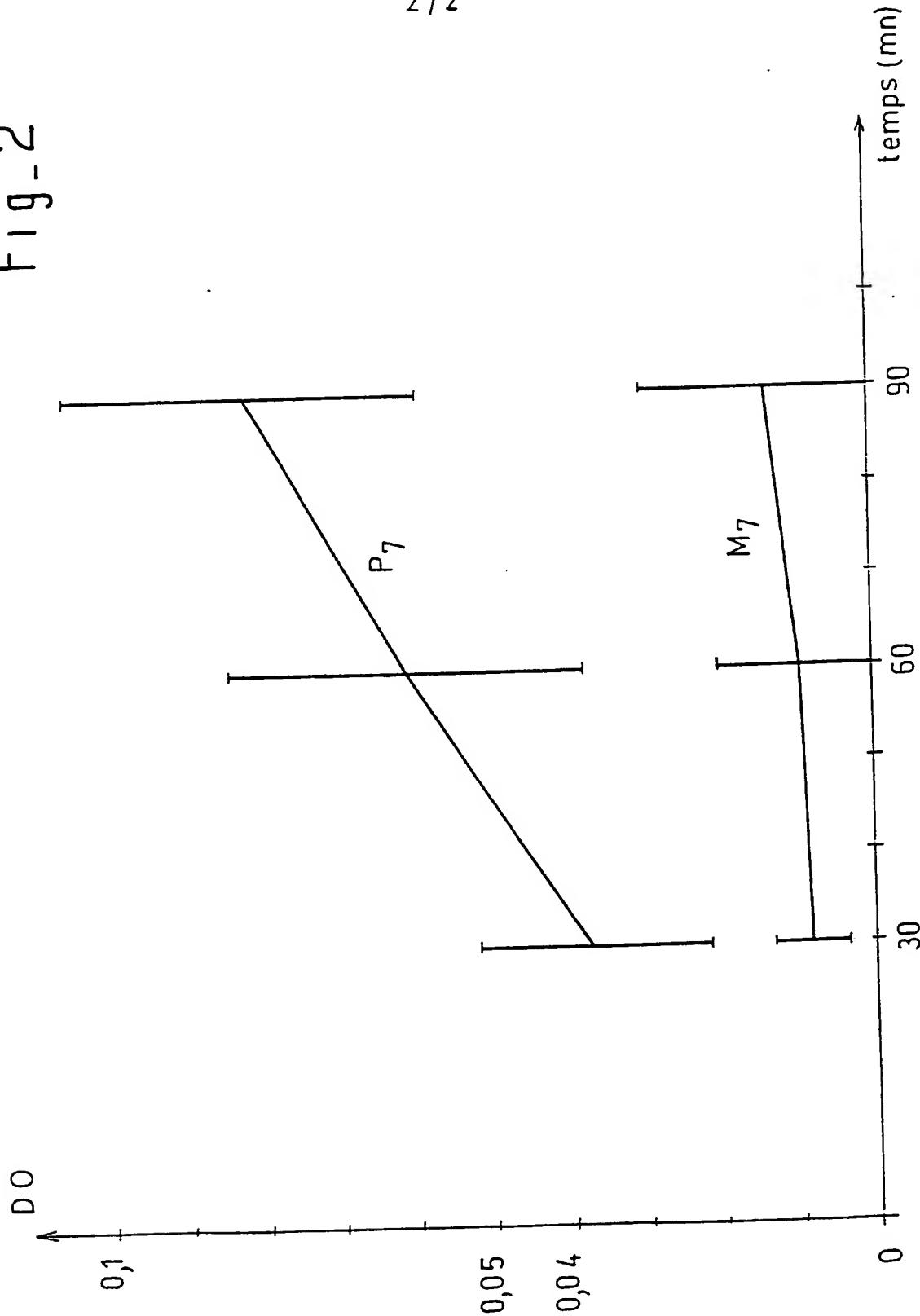
FEUILLE DE REMPLACEMENT

WO 93/12761

PCT/FR92/01238

2 / 2

Fig-2



FEUILLE DE REMPLACEMENT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/FR 92/01238

International Application No

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all)⁶

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int.Cl. 5 A61K7/00;

A61K9/16;

A01N25/26;

B01J2/06

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched⁷

Classification System	Classification Symbols
Int.Cl. 5	A61K ; A01N ; B01J ; C08J

Documentation Searched other than Minimum Documentation
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched⁸III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT⁹

Category ¹⁰	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	EP,A,0 324 725 (KABIVITRUM AB) 19 July 1989 see the whole document ---	1-4, 11, 13
X	EP,A,0 306 236 (ADVANCED POLYMER SYSTEMS INC.) 8 March 1989 see claims ---	1-7, 11, 13
A	FR,A,2 611 497 (PIERRE FABRE COSMETIQUE) 9 September 1988 see the whole document ---	1-6, 11, 13
A	US,A,4 690 825 (WON R.) 1 September 1987 see the whole document ---	1-6, 11, 13 -/-

¹⁰ Special categories of cited documents :¹⁰

- ^{"A"} document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- ^{"E"} earlier document but published on or after the international filing date
- ^{"L"} document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- ^{"O"} document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- ^{"P"} document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- ^{"T"} later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- ^{"X"} document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step
- ^{"Y"} document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- ^{"&"} document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search 23 APRIL 1993	Date of Mailing of this International Search Report 12.05.93
International Searching Authority EUROPEAN PATENT OFFICE	Signature of Authorized Officer COUCKUYT P.J.R.

PCT/FR 92/01238

International Application No

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
A	EP,A,0 377 370 (RHONE-POULENC SANTE) 11 July 1990 see the whole document ---	1-6,11, 13
A	WO,A,8 912 392 (BASIC BIO SYSTEMS INC.) 28 December 1989 see the whole document ---	1-4,11, 13
A	WO,A,9 101 798 (LVMH RECHERCHE) 21 February 1991 see the whole document -----	1,8

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9201238
SA 69585

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 23/04/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0324725	19-07-89	AU-A- 2923389		11-08-89
		EP-A- 0396599		14-11-90
		SE-A- 8800080		14-07-89
		WO-A- 8906533		27-07-89
EP-A-0306236	08-03-89	AU-A- 2164088		23-03-89
		JP-A- 1131112		24-05-89
		US-A- 5145675		08-09-92
FR-A-2611497	09-09-88	None		
US-A-4690825	01-09-87	AU-B- 591264		30-11-89
		AU-A- 7132287		13-10-88
		EP-A- 0285694		12-10-88
		JP-A- 63256126		24-10-88
EP-A-0377370	11-07-90	FR-A- 2643572		31-08-90
		AU-B- 622260		02-04-92
		AU-A- 4822790		10-07-90
		CA-A- 2006235		22-06-90
		WO-A- 9006808		28-06-90
		JP-T- 3502905		04-07-91
		US-A- 5130171		14-07-92
WO-A-8912392	28-12-89	US-A- 5023080		11-06-91
		AU-B- 619570		30-01-92
		AU-A- 3847389		12-01-90
		EP-A- 0419563		03-04-91
		JP-T- 3505873		19-12-91
		US-A- 5079005		07-01-92
		US-A- 5055300		08-10-91
WO-A-9101798	21-02-91	FR-A- 2650514		08-02-91
		EP-A- 0484448		13-05-92
		JP-T- 4501531		19-03-92